

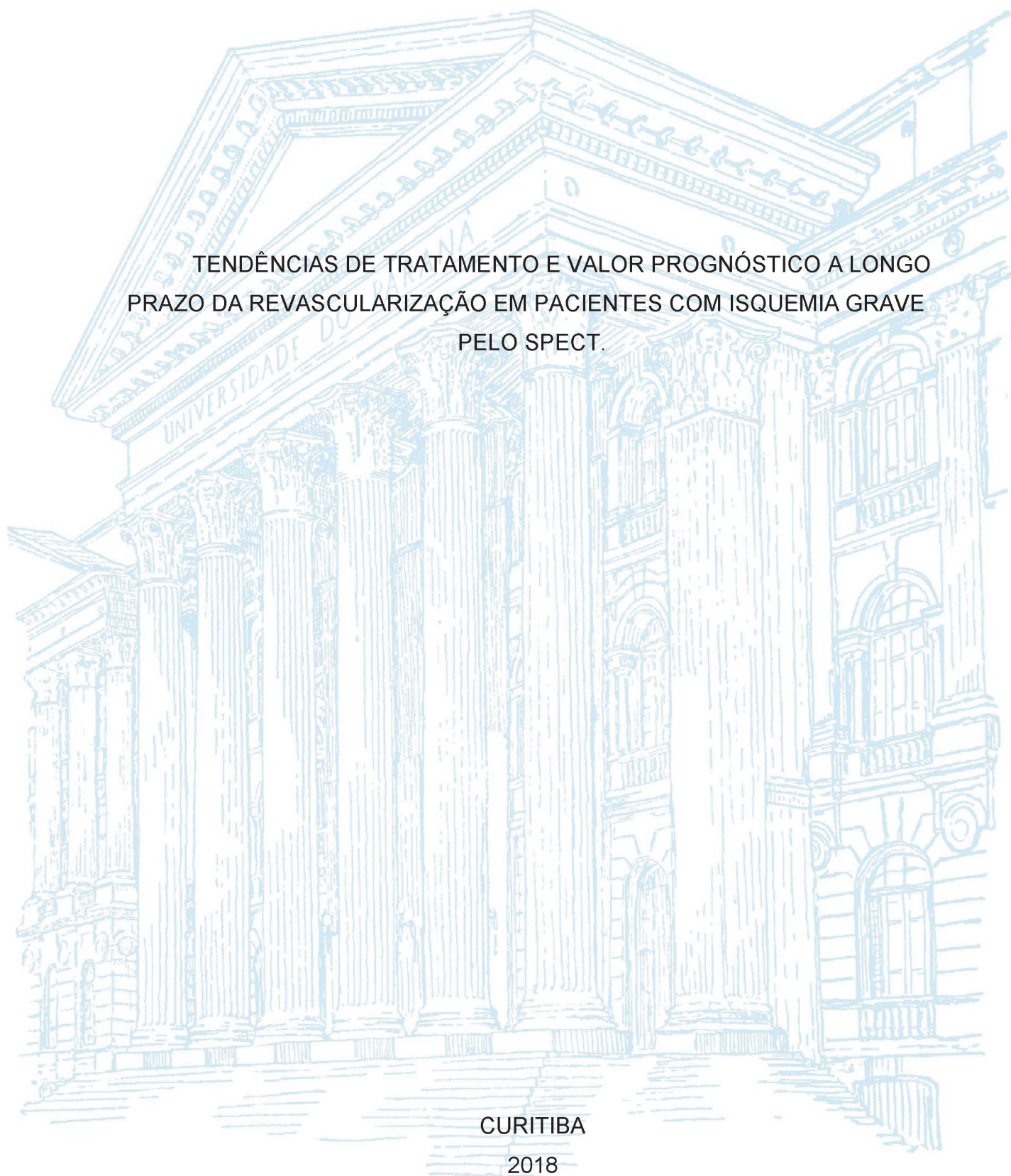
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

FABIO ROCHA FARIAS

TENDÊNCIAS DE TRATAMENTO E VALOR PROGNÓSTICO A LONGO  
PRAZO DA REVASCULARIZAÇÃO EM PACIENTES COM ISQUEMIA GRAVE  
PELO SPECT.

CURITIBA

2018



FABIO ROCHA FARIAS

TENDÊNCIAS DE TRATAMENTO E VALOR PROGNÓSTICO A LONGO  
PRAZO DA REVASCULARIZAÇÃO EM PACIENTES COM ISQUEMIA GRAVE  
PELO SPECT.

Tese apresentada ao curso de Pós-Graduação em  
Medicina Interna e Ciência da Saúde, Setor de  
Ciências da Saúde da Universidade Federal do  
Paraná, como requisito parcial à obtenção do título  
de Doutor em Medicina Interna.

Orientador: Dr. Claudio L. Pereira da Cunha.

CURITIBA

2018

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELO SISTEMA DE BIBLIOTECAS/UFPR  
BIBLIOTECA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE, BIBLIOTECÁRIA: RAQUEL PINHEIRO COSTA  
JORDÃO CRB 9/991 COM OS DADOS FORNECIDOS PELO AUTOR

F224 Farias, Fabio Rocha

Tendências de tratamento e valor prognóstico a longo prazo da  
revascularização em pacientes com isquemia grave pelo SPECT  
[recurso eletrônico] / Fabio Rocha Farias. – Curitiba, 2018.

Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina  
Interna. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do  
Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Claudio Leinig Pereira da Cunha

1. Isquemia. 2. Revascularização miocárdica. 3. Mortalidade.  
I. Cunha, Claudio Leinig Pereira da. II. Programa de Pós-Graduação em  
Medicina Interna. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do  
Paraná. III. Título.

NLMC: WG 282



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
SETOR SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MEDICINA INTERNA E  
CIÊNCIAS DA SAÚDE - 40001016012P1

## TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da tese de Doutorado de **FABIO ROCHA FARIAS** intitulada: **TENDENCIAS ATUAIS DE TRATAMENTO E VALOR PROGNÓSTICO À LONGO PRAZO DA REVASCULARIZAÇÃO EM PACIENTES COM ISQUEMIA GRAVE PELO SPECT**, após terem inquirido o aluno e realizado a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua aprovação no rito de defesa.

A outorga do título de doutor está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

Curitiba, 18 de Dezembro de 2018.

CLÁUDIO LEINIG PEREIRA DA CUNHA  
Presidente da Banca Examinadora

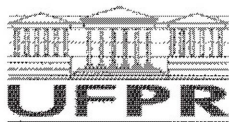
ALEXANDRE MANOEL VARELA  
Avaliador Externo (UFPR)

DALTON BERTOLIM PRÊCOMA

EDUARDO ANTONIO ANDRADE DOS SANTOS  
Avaliador Externo (UFPR)

ANDERSON ZAMPIER ULBRICH





MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
SETOR SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MEDICINA INTERNA E  
CIÊNCIAS DA SAÚDE - 40001016012P1

ATA Nº30

**ATA DE SESSÃO PÚBLICA DE DEFESA DE DOUTORADO PARA A OBTENÇÃO DO  
GRAU DE DOUTOR EM MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE**

No dia dezoito de dezembro de dois mil e dezoito às 08:30 horas, na sala Auditório do Departamento de Clínica Médica, 11º andar do Prédio Central do CHC/UFPR, foram instalados os trabalhos de arguição do doutorando **FABIO ROCHA FARIAS** para a Defesa Pública de sua tese intitulada **TENDENCIAS ATUAIS DE TRATAMENTO E VALOR PROGNÓSTICO A LONGO PRAZO DA REVASCULARIZAÇÃO EM PACIENTES COM ISQUEMIA GRAVE PELO SPECT**. A Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE da Universidade Federal do Paraná, foi constituída pelos seguintes Membros: CLÁUDIO LEINIG PEREIRA DA CUNHA, ALEXANDRE MANOEL VARELA (UP-PR), EDUARDO ANTONIO ANDRADE DOS SANTOS (UFPR), DALTON BERTOLIM PRÉCOMA (PUC/PR), ANDERSON ZAMPIER ULBRICH (UFPR). Dando início à sessão, a presidência passou a palavra ao discente, para que o mesmo expusesse seu trabalho aos presentes. Em seguida, a presidência passou a palavra a cada um dos Examinadores, para suas respectivas arguições. O aluno respondeu a cada um dos arguidores. A presidência retomou a palavra para suas considerações finais. A Banca Examinadora, então, reuniu-se e, após a discussão de suas avaliações, decidiu-se pela Aprovação do aluno. O doutorando foi convidado a ingressar novamente na sala, bem como os demais assistentes, após o que a presidência fez a leitura do Parecer da Banca Examinadora. A aprovação no rito de defesa deverá ser homologada pelo Colegiado do programa, mediante o atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca dentro dos prazos regimentais do programa. A outorga do título de doutor está condicionada ao atendimento de todos os requisitos e prazos determinados no regimento do Programa de Pós-Graduação. Nada mais havendo a tratar a presidência deu por encerrada a sessão, da qual eu, CLÁUDIO LEINIG PEREIRA DA CUNHA, lavrei a presente ata, que vai assinada por mim e pelos membros da Comissão Examinadora.

Curitiba, 18 de Dezembro de 2018.

CLÁUDIO LEINIG PEREIRA DA CUNHA  
Presidente da Banca Examinadora

ALEXANDRE MANOEL VARELA  
Avaliador Externo (UP-PR)

DALTON BERTOLIM PRÉCOMA  
Avaliador Externo (PUC/PR)

EDUARDO ANTONIO ANDRADE DOS SANTOS  
Avaliador Externo (UFPR)

ANDERSON ZAMPIER ULBRICH  
Avaliador Interno (UFPR)

Em tempo: conforme sugestão da banca, o título da tese mencionado acima foi alterado para:  
**Tendências de tratamento e valor prognóstico a longo prazo da revascularização em pacientes com isquemia grave pelo SPECT (Digo) SPECT"**

*Dedico esse trabalho a meus pais, Audem e Balduina, a minha querida esposa, Maria Helena, por estar sempre presente quando preciso tanto afetivamente quanto profissionalmente, e a meu filho Pedro Henrique, que enche de alegria os meus dias.*

## **AGRADECIMENTOS**

A meu orientador, Prof. Dr. Cláudio Leinig Pereira da Cunha, pelo acompanhamento e orientação.

Ao Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna, do Setor de Ciências da Saúde, da Universidade Federal do Paraná, na pessoa da sua Coordenadora Profa. Dra. Iara T. Mesias-Reason e a secretária Sra. Valeria Knapp pelo apoio recebido.

À Clínica Quanta pela disponibilidade dos dados, em especial ao Dr. João Vicente Vítola e ao Dr. Rodrigo Cerci pelo acompanhamento e orientação em todas as fases do trabalho; ao Dr. Carlos Cunha pelas orientações técnicas da cintilografia, à Sandra Zier pelas orientações éticas e burocráticas da pesquisa, e ao Pedro Henrique Prado pelo suporte de Tecnologia da Informação. Além de tudo, pela amizade de todos.

*The ability to simplify means to eliminate the unnecessary so that the necessary may speak.*

*Hans Hofmann*



## RESUMO

**OBJETIVOS:** A melhor terapia inicial para pacientes com doença arterial coronariana (DAC) e isquemia grave por SPECT-MPI é controversa. Avaliamos as tendências do tratamento, a mortalidade geral e o valor prognóstico a longo prazo da revascularização em pacientes encaminhados para cintilografia do miocárdio.

**MÉTODOS:** Avaliamos, retrospectivamente, um registro de 16343 pacientes encaminhados para cintilografia de perfusão do miocárdio entre janeiro de 2005 e dezembro de 2008, em um centro de referência em cardiologia nuclear no Brasil, selecionando pacientes com isquemia severa e DAC desconhecida. A mortalidade geral e o estado de revascularização foram obtidos por telefone e revisão de prontuários. A análise de sobrevida e o valor prognóstico da revascularização, dos fatores de risco clássicos de DAC e da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) na mortalidade foram obtidos pela análise multivariada de Kaplan-Meier e Cox.

**RESULTADOS:** De todos os pacientes isquêmicos, 660 apresentaram isquemia grave, mas apenas 229 (34,6%) não tinham DAC conhecida anteriormente. A taxa de mortalidade foi de 18,3% em um tempo médio de seguimento de 4,5 anos (DP 1,8), que foi obtido em 218(95%) pacientes. Destes, 159 (72,9%) foram submetidos a revascularização percutânea (n = 89, 55.9%) ou cirúrgica (n = 76, 47.8%), enquanto 59 (27%) foram tratados de forma conservadora. As curvas de mortalidade global estratificadas por grupo de tratamento não foram diferentes (teste de log-rank p-value = 0,47). A revascularização não alterou o prognóstico da mortalidade (HR 0,81; IC95% 0,42–1,58). **CONCLUSÃO:** A revascularização do miocárdio não foi associada à menor mortalidade em pacientes com isquemia grave em comparação aos pacientes tratados de forma conservadora. Com base nessa análise, baseada em registro, o manejo clínico pode ser uma alternativa segura à revascularização para essa população de alto risco, tornando o estudo ISCHEMIA, prospectivo e randomizado, em andamento, extremamente importante para orientar recomendações futuras.

Palavras-chave: isquemia, revascularização, mortalidade.

## ABSTRACT

**OBJECTIVES:** The best initial therapy for patients (pts) with coronary artery disease (CAD) and severe ischemia by SPECT-MPI is controversial. We evaluated the treatment trends, overall mortality and the long term prognostic value of revascularization in patients referred for SPECT-MPI. **METHODS:** We retrospectively evaluated a registry of 16343 pts referred for SPECT-MPI between Jan-2005 and Dec-2008, in a referral center for nuclear cardiology in Brazil, selecting pts with severe ischemia and unknown CAD. Overall mortality and revascularization status were obtained by phone and chart review. Survival analysis and the prognostic value of revascularization, classical CAD risk factors and left ventricular ejection fraction (LVEF) on mortality were obtained by Kaplan-Meier and Cox multivariate analysis. **RESULTS:** From all ischemic pts, 660 were found to have severe ischemia, but only 229 (34.6%) had no previous known CAD. Mortality rate was 18.3% in a mean follow-up time of 4.5 years (SD 1.8), which was obtained in 218 (95%) patients. Of these, 159 (72.9%) underwent percutaneous (n= 89, 55.9%) or surgical (n=76, 47.8%) revascularization, while 59 (27%) were managed conservatively. The overall mortality curves stratified by treatment group were not different (log-rank test p-value = 0.47). Revascularization did not change mortality prognosis (HR 0.81; 95% CI 0.42–1.58). **CONCLUSION:** Revascularization was not associated with lower mortality in patients with severe ischemia compared to patients managed conservatively. Based on this limited, registry based analysis, clinical management may be a safe alternative to revascularization for this high risk population, making the ongoing prospective randomized ISCHEMIA Trial extremely important to guide future recommendations.

Keywords: ischemia, revascularization, mortality.

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>12</b>
1.2	OBJETIVOS.....	19
<b>2.</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS.....</b>	<b>20</b>
2.1	PROTOCOLO DE AQUISIÇÃO DA IMAGEM.....	20
2.2.	INTERPRETAÇÃO DA IMAGEM.....	20
2.3	DADOS CLÍNICOS E SEGUIMENTO DOS PACIENTES.....	21
2.4	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	21
<b>3</b>	<b>APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS .....</b>	<b>22</b>
<b>4</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>38</b>
<b>5</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>39</b>
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>40</b>
	<b>APÊNDICE I – SUBMISSÃO PARA PUBLICAÇÃO DOS RESULTADOS</b>	
	<b>DO ESTUDO EM REVISTA CIENTÍFICA.....</b>	<b>46</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A Doença Cardiovascular (DCV) é a principal causa mundial de morte, tendo sido responsável por 31% dos óbitos em 2013, e deve responder por mais de 22 milhões de mortes/ano em 2030 (MENDIS, 2014; MURRAY, 2015).

A doença arterial coronariana (DAC) uma forma muito frequente de DCV, permanece como uma das principais doenças do século 21, por sua morbidade e mortalidade (MORAN et al., 2014). Nos Estados Unidos da América, um a cada três adultos (em torno de 81 milhões de pessoas), tem algum tipo de doença cardiovascular, incluindo mais de 10 milhões de pessoas com angina pectoris (GO et al., 2013).

No Brasil, a doença cardiovascular é a principal causa de morte em mulheres e homens, sendo responsável por cerca de 20% de todas as mortes em indivíduos acima de 30 anos (MANSUR e FAVARATO, 2012). A mortalidade por DCV no Brasil tem se mantido estável nos últimos anos (NASCIMENTO et al., 2018). Segundo o DATASUS as mortes por DCV foram de 334.076 em 2015 (SIQUEIRA, SIQUEIRA-FILHO e LAND, 2017), porém a Sociedade Brasileira de Cardiologia estima que em 2017 houve 383.961 mortes por doenças cardiovasculares em nosso país (BRASIL, Cardiologia SBd., 2018).

A Doença Arterial Coronariana (DAC) é o tipo mais comum de DCV, sendo causada principalmente pela aterosclerose, uma doença inflamatória crônica de origem multifatorial, que ocorre em resposta à agressão endotelial, acometendo principalmente a camada íntima de artérias de médio e grande calibre (ROSS, 1999). A lesão endotelial resultante aumenta a permeabilidade da íntima às lipoproteínas plasmáticas e favorece o surgimento de moléculas de adesão leucocitária, que atraem monócitos e linfócitos para a intimidade da parede endotelial, estimulado pela presença de LDL oxidada. Os monócitos se diferenciam em macrófagos, que repletos de lípidos são chamados de células espumosas e são o principal componente das estrias gordurosas, lesões macroscópicas iniciais da aterosclerose. Outras células inflamatórias como linfócitos T, diferenciam-se e produzem citocinas que modulam o processo inflamatório local (FALUDI et al., 2017). Os fatores de risco clássicos da aterosclerose são fundamentais para a sua formação e evolução, como dislipidemia, diabetes, tabagismo, hipertensão arterial, entre outros, porém no nível celular, cristais de colesterol, microfilamentos liberados



por neutrófilos, isquemia e alterações na pressão de arrasto hemodinâmico têm sido implicados na ativação de complexo inflamatório, que se associa com ruptura da placa aterosclerótica ou erosão endotelial (RIDKER, 2016).

Pelo fato da oferta de oxigênio para o coração acoplar-se estreitamente ao fluxo sanguíneo coronariano, a cessação súbita da perfusão regional, que ocorre após a oclusão coronariana trombótica, leva, rapidamente, à cessação do metabolismo aeróbico, à depleção de fosfato de creatina e ao início da glicólise anaeróbica. Em seguida, ocorre acúmulo de lactato tecidual, redução progressiva nos níveis teciduais de ATP e acúmulo de catabólitos, incluindo aqueles do estoque de adenina nucleotídeo. Enquanto a isquemia continua, a acidose tecidual se desenvolve e há efluxo de potássio para o espaço extracelular. Subsequentemente, os níveis de ATP reduzem-se abaixo daqueles necessários para manter a função crítica da membrana, resultando no início da morte celular (MANN, 2018).

A DAC pode manifestar-se basicamente de duas formas, uma na vigência da trombose arterial coronariana como no Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) e a outra, na doença arterial coronariana estável. Esta engloba pacientes de vários grupos: (i) aqueles com angina estável ou outros sintomas equivalentes à angina como dispnéia; (ii) aqueles previamente sintomáticos com DAC obstrutiva ou não obstrutiva conhecida, os quais se tornaram assintomáticos com o tratamento e necessitam seguimento regular; (iii) aqueles que informam sintomas pela primeira vez porém, muito provavelmente já têm DAC crônica por terem apresentado sintomas similares a algum tempo atrás (TASK et al., 2013). O principal sintoma da DAC é a angina, que é uma síndrome clínica caracterizada por dor ou desconforto em quaisquer das seguintes regiões: tórax, epigástrio, mandíbula, ombro, dorso ou membros superiores. É tipicamente desencadeada ou agravada com o exercício ou estresse emocional, e atenuada com uso de nitroglicerina e derivados (CESAR et al., 2014). Tradicionalmente a compreensão de DAC estável é que esses sintomas sejam decorrentes de obstrução de  $\geq 50\%$  de um ramo da artéria coronariana esquerda ou de  $\geq 70\%$  em uma ou várias artérias coronarianas maiores; no entanto, são considerados além do estreitamento aterosclerótico, a disfunção microvascular e espasmo coronariano (TASK et al., 2013). A definição clínica de IAM denota a presença de lesão miocárdica aguda detectada pela presença de biomarcadores cardíacos anormais num episódio com evidência de isquemia miocárdica aguda (pacientes com desconforto torácico ou outros sintomas de isquemia, os quais

desenvolvem elevação do segmento ST em duas derivações contíguas ou novo bloqueio do ramo esquerdo com padrões de repolarização isquêmica como IAM com elevação do segmento ST). Além disso, pacientes sem elevação do segmento ST na apresentação são geralmente designados como IAM sem elevação do segmento ST. O IAM pode ser classificado em vários tipos (MENDIS, 2014; MORAN et al., 2014 MURRAY, 2015) baseado em diferenças patológicas, clínicas e prognósticas, juntamente com diferentes estratégias de tratamento (THYGESEN et al., 2018).

A DAC estável é geralmente caracterizada por episódios de incompatibilidade reversível de suprimento/oferta de oxigênio ao miocárdio, relacionada à isquemia ou hipóxia, os quais, geralmente, são induzidos por exercício, emoção ou outro estresse, e reproduzível, mas que também pode estar ocorrendo espontaneamente. Tais episódios de isquemia ou hipóxia são comumente associados ao desconforto torácico transitório (angina pectoris). As várias apresentações clínicas da DAC estável estão associadas a diferentes mecanismos que incluem, principalmente: (i) obstrução relacionada à placa de artérias epicárdicas; (ii) espasmo focal ou difuso de artérias normais ou com doença de placa; (iii) disfunção microvascular; (iv) disfunção ventricular esquerda causada pela necrose miocárdica aguda prévia e/ou hibernação (cardiomiopatia isquêmica). Esses mecanismos podem agir isoladamente ou associados. Entretanto, placas coronarianas estáveis e sem revascularização prévia podem também ser clinicamente silenciosas completamente (TASK et al., 2013).

A avaliação inicial dos pacientes com dor torácica ou angina inclui história clínica detalhada, exame físico para descartar causas não cardíacas para a dor torácica, realização de testes e procedimentos úteis para o diagnóstico e avaliação da gravidade da DAC (CESAR et al., 2014). A prevalência de angina em estudos populacionais aumenta com a idade em ambos os sexos, de 5% a 7% em mulheres entre 45 e 64 anos a 10% a 12% em mulheres de 65 a 84 anos; e de 4% a 7% em homens com idade de 45 a 64 anos até 12% a 14% naqueles entre 65 e 84 anos (TASK et al., 2013). Os testes adicionais na angina estável são baseados na probabilidade de DAC significativa, sendo tal probabilidade decorrente do tipo de dor, do sexo, da comorbidade e da idade do paciente. Nos casos de alta probabilidade, deve-se seguir a investigação diagnóstica, para determinar o risco individual de o paciente ter um evento cardíaco, como o infarto do miocárdio fatal ou não fatal, ou seja, a estratificação do risco cardiovascular. Dentre os testes



adicionais, encontra-se uma variedade de métodos hoje disponíveis, como eletrocardiograma de esforço, ecocardiograma de estresse, cintilografia miocárdica com estresse, tomografia e ressonância magnética cardiovascular e cineangiocoronariografia (CESAR et al., 2014).

O objetivo do manejo da DAC estável é reduzir os sintomas e melhorar o prognóstico. Essa conduta envolve modificação do estilo de vida, controle de fatores de risco para DAC, terapia farmacológica e orientação do paciente (TASK et al., 2013). Dentre as modificações do estilo de vida e controle de fatores de risco, encontram-se: o tabagismo; considerado um fator de risco forte e independente para DCV, e fumar, incluindo a exposição ao fumo ambiental, deve ser evitado em todos os pacientes (MEYERS e NEUBERGER, 2009). Parar de fumar é potencialmente a mais eficaz de todas as medidas preventivas, sendo associada a uma redução na mortalidade de 36% após infarto do miocárdio (CRITCHLEY e CAPEWELL, 2004). Uma dieta saudável reduz o risco cardiovascular. A ingestão calórica deve ser limitada à quantidade de caloria necessária para manter um peso saudável, isto é, um índice de massa corpóreo  $<25\text{kg/m}^2$  (TASK et al., 2013). A redução de peso em pessoas com sobrepeso e obesas é recomendada para obter efeitos favoráveis sobre a pressão arterial, dislipidemia e metabolismo glicídico (PERK et al., 2012). A atividade física regular está associada à diminuição da morbidade e mortalidade cardiovascular em pacientes com DAC estabelecida, e a atividade física deve ser incorporada nas atividades diárias (TASK et al., 2013). A dislipidemia deve ser conduzida de acordo com as diretrizes de dislipidemia, com intervenção farmacológica e modificações do estilo de vida (FALUDI et al., 2017). Uma metanálise de 27 estudos randomizados sobre o uso de estatinas mostrou uma redução do risco relativo de DCV com o abaixamento do LDL-C. Cada redução de  $1.0\text{ mmol / L}$  no LDL-C está associada com uma redução correspondente de 20 a 25% na mortalidade por DCV e IM não fatal (TRIALISTS et al., 2012). A pressão arterial elevada é um importante fator de risco para DAC bem como insuficiência cardíaca, doença cerebrovascular e insuficiência renal (TASK et al., 2013). Numa metanálise publicada recentemente, que envolveu 55 estudos clínicos randomizados, a redução da pressão arterial por todas as classes de anti-hipertensivos foi acompanhada por redução significativa de acidente vascular encefálico (AVE) e eventos cardiovasculares maiores (THOMOPOULOS, PARATI e ZANCHETTI, 2015). O Diabetes mellitus é um forte fator de risco para complicações

cardiovasculares, com aumento do risco de progressão da doença arterial coronariana, e deve ser cuidadosamente tratado. O controle da glicose deve basear-se em considerações individuais, dependendo de características como idade, presença de complicações e duração do diabetes (TASK et al., 2013). A terapia farmacológica na DAC estável tem como objetivos principais o alívio dos sintomas e prevenir eventos cardiovasculares. Os antiagregantes plaquetários, hipolipemiantes, em especial estatinas, bloqueadores beta-adrenérgicos após IAM e inibidores da enzima conversora de angiotensina I (IECA) reduzem a incidência de infarto e aumentam a sobrevida, enquanto os nitratos, antagonistas dos canais de cálcio e trimetazidina reduzem os sintomas e os episódios de isquemia miocárdica, melhorando a qualidade de vida dos pacientes. A ivabradina, o mais recente dos antianginosos, mostrou-se especialmente benéfica nos pacientes com disfunção ventricular e frequência cardíaca > 70 bpm, a despeito do uso de betabloqueadores. Dessa forma, é prioritário e fundamental iniciar o tratamento com medicamentos que reduzem a morbimortalidade e associar, quando necessário, medicamentos que controlem a angina e reduzem a isquemia miocárdica (CESAR et al., 2014).

Essas medidas de controle de fatores de risco e modificações do estilo de vida, tornaram-se fundamentais no tratamento da DAC ao se entender melhor a fisiopatologia da aterosclerose, cujo conceito atual é de que a DAC não obstrutiva está associada com aumento significativo de risco de IAM, consistentes com estudos biológicos prévios que indicaram que a maioria dos infartos estão relacionados a estenoses não obstrutivas (MADDOX et al., 2014).

Ainda em relação à proposta de manejo da DAC estável, deve-se levar em consideração que é amplamente reconhecido que a isquemia miocárdica impacta no prognóstico de pacientes, guardando linearidade com a intensidade desse achado. A angina está associada a piora da qualidade de vida, redução da capacidade física, depressão, e maior necessidade de visitas médicas e hospitalizações. A revascularização miocárdica, seja cirúrgica ou percutânea, promove redução da isquemia e utilização de fármacos, além de melhora dos sintomas, da capacidade de exercícios e da qualidade de vida. Mais difícil que definir essa correlação prognóstica da doença é demonstrar evidência do benefício do tratamento e comparar as propostas cirúrgica e percutânea, além de definir o momento de suas indicações (FERES et al., 2017).



Atualmente, o benefício da revascularização como estratégia inicial para tratar os pacientes com DAC estável é no mínimo controverso. Estudos randomizados prévios que compararam o tratamento clínico otimizado com a intervenção falharam em mostrar benefícios na estratégia mais agressiva (BODEN et al., 2007; GROUP et al., 2009). O estudo The Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation-COURAGE (BODEN et al., 2007) e o Estudo Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes-BARI 2D (GROUP et al., 2009) demonstraram que em pacientes com DAC estável, predominantemente sem disfunção severa do VE, a estratégia de revascularização associada ao tratamento medicamentoso otimizado (TMO) não reduziu o risco de morte ou IAM em comparação ao TMO exclusivo. De maneira geral, nesses dois estudos a randomização de pacientes após a visualização da anatomia coronariana pelo cineangiocoronariografia, levanta a preocupação de que muitos pacientes com lesões mais severas e tratáveis poderiam não ter sido incluídos, e ao invés disso, foram revascularizados previamente durante o cateterismo, excluindo um importante grupo de alto risco do estudo prospectivo e rigoroso. Por outro lado, a descoberta de que, a imediata revascularização em pacientes estáveis não preveniu morte e IAM, pode deixar uma dúvida razoável se ela é realmente necessária para pacientes com doença cardíaca isquêmica estável (MARON et al., 2011).

A isquemia miocárdica de moderada a severa é um indicador do aumento do risco de eventos cardiovasculares (MARWICK et al., 1999). Dados observacionais sugerem que a revascularização precoce esteja associada a uma menor propensão de morte e de IAM em pacientes que apresentem pelo menos isquemia moderada no exame de perfusão miocárdica (HACHAMOVITCH et al., 2003; HACHAMOVITCH et al., 2006; HACHAMOVITCH et al., 2009). Dos 2287 pacientes do estudo COURAGE, apenas 314 fizeram parte de um subestudo que comparou a efetividade da intervenção percutânea na redução da isquemia, associada ao TMO, com o uso da cintilografia de perfusão miocárdica. Após um acompanhamento de 6 a 18 meses, a redução na isquemia miocárdica foi maior do grupo angioplastia+TMO (-2.7%;95% IC, -1.7%,-3.8%) do que no grupo TMO (-0.5%;IC 95%, -1.6%, ;0.6%;  $p<0.0001$ ). Os pacientes com redução de isquemia tiveram menor risco não ajustado de morte ou IAM ( $p=0.037$  [risco ajustado  $p=0.26$ ]), particularmente se a isquemia era moderada a grave no basal ( $p=0.01$ [risco ajustado  $p=0.08$ ]) (SHAW et al., 2008).

Uma outra análise com 621 pacientes do estudo COURAGE, teve como objetivo explorar a importância prognóstica relativa e potencialmente sinérgica da avaliação quantitativa da carga de anatomia angiográfica e a carga da isquemia miocárdica na cintilografia, como preditores de morte, IAM ou IAM sem supradesnível de ST (IAMSSST), enquanto em TMO, e se a combinação da carga isquêmica e anatômica identificaria pacientes os quais se beneficiariam de uma estratégia inicial de intervenção coronariana. Seus resultados mostraram que nesses pacientes em TMO, com ou sem intervenção eletiva ou guiada por sintomas, a carga anatômica da DAC foi preditora de risco de morte, IAM e IAMSSST, mas nem a anatomia coronariana nem a isquemia, mesmo em combinação, identificaram um perfil de pacientes que se beneficiam, preferencialmente, de uma estratégia terapêutica invasiva inicial (MANCINI et al., 2014).

Isto sugere que pacientes com uma isquemia miocárdica moderada a importante na cintilografia podem se beneficiar da revascularização do miocárdio. Por outro lado, uma análise subsequente de todos os pacientes do estudo COURAGE, cujas infomações sobre a cintilografia miocárdica estavam disponíveis, não mostrou redução na mortalidade ou IAM entre aqueles com isquemia moderada a grave, que foram randomizados para angioplastia+TMO (SHAW et al., 2012). Entretanto, estes resultados são de pacientes incluídos no estudo COURAGE, em uma condição de um ensaio clínico randomizado, porém há falta de estudos que tenham avaliado a associação entre revascularização do miocárdio e eventos cardiovasculares na prática clínica. Isso é o que propõe o estudo ISCHEMIA, que avalia prospectivamente o tratamento médico otimizado versus revascularização miocárdica percutânea ou cirúrgica, como tratamento de primeira escolha em pacientes com alta carga isquêmica (GROUP et al., 2018).

Portanto, nós avaliamos a associação entre revascularização do miocárdio e a mortalidade por todas as causas em pacientes com isquemia miocárdica importante em pacientes encaminhados a cintilografia de perfusão miocárdica em um centro de imagem diagnóstica em Curitiba-PR. A revascularização do miocárdio é um procedimento de alto custo frequentemente utilizado na prática clínica atual sem que a sua eficácia esteja bem estabelecida à luz das evidências científicas apresentadas acima. Por outro lado, ela pode ser benéfica se aplicada a certos grupos de pacientes. A utilização racional tanto de tecnologia como de procedimentos invasivos de alto custo é imperativa no atendimento ao paciente,

para que esse seja custo efetivo. Definir qual população de pacientes realmente se beneficia com esses procedimentos é crucial. O gasto atual com saúde no Brasil é de aproximadamente 9,5% do PIB per capita. Em 2015, os gastos em reais com DCV foram de cerca de 37.103.224.609,38 sendo somente com internações cirúrgicas por DCV no SUS de 1.595.198.657,90 e com angioplastia coronariana de 470.525.283,05 (SIQUEIRA, SIQUEIRA-FILHO e LAND, 2017).

## 1.1 OBJETIVOS

O objetivo do estudo foi avaliar as tendências do tratamento, a mortalidade geral e o valor prognóstico a longo prazo da revascularização em pacientes encaminhados para o SPECT-MPI numa clínica de medicina nuclear em Curitiba, usando um grande registro cardiológico nuclear.



## 2. MATERIAL E MÉTODOS

Foi revisado retrospectivamente um banco de dados, que incluía 16.343 pacientes encaminhados para a realização de Cintilografia de Perfusão Miocárdica, entre Janeiro de 2005 e Dezembro de 2008, na Quanta Diagnóstico & Terapia, em Curitiba, Brasil, do qual foram selecionados todos os pacientes com isquemia grave, sem DAC prévia conhecida. A mortalidade geral e a situação em relação à revascularização foram obtidas por entrevista telefônica e/ou revisão dos prontuários desses pacientes entre 2012 e 2013. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do HC-UFPR (36371214.0.0000.0096).

### 2.1 PROTOCOLO DE AQUISIÇÃO DA IMAGEM

Todos os pacientes foram submetidos à fase de estresse (exercício físico, farmacológico ou protocolo combinado) e de repouso no exame, após a infusão endovenosa de 7-12 mCi<sup>99m</sup>Tc-sestamibi no protocolo de dois dias, e de 7-12 mCi<sup>99m</sup>Tc-sestamibi no repouso e de 21-36 mCi<sup>99m</sup>Tc-sestamibi no estresse, no protocolo de 1 dia sempre baseados no peso do paciente. Foram utilizados protocolos de aquisição de imagem convencionais através de janelas de energia padrão para <sup>99m</sup>Tc em gama-câmaras de duas cabeças com colimador multiuso de baixa energia. Não foi utilizado corretor de atenuação ou de dispersão. As imagens foram captadas 30-60 minutos após a injeção do radiofármaco no estado de repouso e 15-60 minutos após injeção no pico do estresse. Após a etapa do estresse, foi feita aquisição da imagem sincronizada com o eletrocardiograma (CERCI et al., 2011). Foram utilizados tomógrafos Forte AZ e Cardio MD, Philips.

### 2.2 INTERPRETAÇÃO DA IMAGEM

Foi feita a interpretação visual semiquantitativa por consenso de dois especialistas experientes, usando-se planos padrão em eixo curto, eixo longo horizontal e eixo longo vertical, divididos em 17 segmentos padrão para cada paciente (CERQUEIRA et al., 2012). Cada segmento era classificado de acordo com a captação do traçador, como: 0, normal; 1, reduzido levemente; 2, reduzido



moderadamente; 3, reduzido gravemente; e 4, ausência de captação do traçador nas imagens de repouso e estresse. A soma dos escores de estresse (summed stress score-SSS) foi obtido somando-se os escores de 17 segmentos da imagem de estresse. Os exames foram classificados como gravemente isquêmicos quando o  $SSS > 13$  e o repouso for normal, resultando portanto na diferença dos escores (summed different score-SDS) de 13 (HACHAMOVITCH et al., 1998). As imagens sincronizadas eram processadas em software específico (QGS; Cedars-Sinai, Los Angeles, California) para se obter a Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo (FEVE) pós-estresse.

### 2.3 DADOS CLÍNICOS E SEGUIMENTO DOS PACIENTES

Os dados clínicos, incluindo idade, sexo, hipertensão, tabagismo, diabetes, dislipidemia, história familiar de DAC prematura, presença de DAC previa e FEVE foram coletados a partir da entrevista clínica para o exame de cintilografia. Essas informações estavam registradas em prontuário eletrônico onde se encontravam também os dados sobre o teste de esforço e variáveis da cintilografia do miocárdio. O seguimento dos pacientes foi feito a partir de revisão de prontuários médicos e ligações telefônicas, contactando o paciente ou seus familiares, questionando-se sobre mortalidade e situação de revascularização.

### 2.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o Stata Statistical Software, versão 11 (StataCorp, College Station, Tx). A comparação entre grupos de pacientes foi feita usando-se os testes T, chi-quadrado e ANOVA. As curvas das taxas de mortalidade cumulativa foram calculadas usando-se o método de Kaplan-Meier e comparadas com teste de log-rank. Os efeitos da revascularização, fatores de risco clássicos de DAC (sexo, idade, hipertensão, tabagismo, história familiar, diabetes) e FEVE no risco de mortalidade foram determinados usando-se os modelos de regressão de risco proporcional de Cox. Foi considerado estatisticamente significativo o valor de  $p < 0.05$ . Na tentativa de projetar resultados potencialmente enganosos devido a perda de acompanhamento de pacientes com dados em falta, foi realizada análise de sensibilidade usando-se múltipla imputação para abordagem de dados perdidos.

### 3. APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS

Será apresentado nas páginas seguintes o artigo científico com os Resultados e Discussão do estudo, intitulado **“Treatment trends and long term prognostic value of revascularization in patients with severe ischemia by SPECT-myocardial perfusion imaging”**, submetido para publicação pela revista **Journal of the American College of Cardiology (JACC)** (APÊNDICE I), classificada como Qualis A1 (Medicina I).



**Authors:** Fabio Rocha Farias\*#, Rodrigo Julio Cerci\*, Carlos Cunha\*, Juliano Julio Cerci\*, Pedro Henrique Ramos Prado\*, Sandra Zier\*, Cláudio Pereira da Cunha#, Joao Vicente Vitola\*.

**Institution:** \*Quanta Diagnóstico & Terapia, Curitiba, PR, Brasil; #Universidade Federal do Paraná-UFPR, Curitiba, PR, Brasil.

**Correspondence:**

DISCLOSURE STATEMENT: This study received no funding.

**Conflict of interest declaration:** The authors confirm that this article content has no conflict of interest.

#### ABSTRACT

**OBJECTIVES:** The best initial therapy for patients (pts) with coronary artery disease (CAD) and severe ischemia by SPECT-MPI is controversial. Inspired by the ongoing ISCHEMIA Trial, designed to prospectively evaluate optimal medical treatment versus revascularization as the first line therapy in pts with high ischemic burden, we evaluated the treatment trends, overall mortality and the long term prognostic value of revascularization in patients referred for SPECT-MPI.

**METHODS:** We retrospectively evaluated a registry of 16343 pts referred for SPECT-MPI between Jan-2005 and Dec-2008, in a referral center for nuclear cardiology in Brazil, selecting pts with severe ischemia and unknown CAD. Overall

mortality and revascularization status were obtained by phone and chart review. Survival analysis and the prognostic value of revascularization, classical CAD risk factors and left ventricular ejection fraction (LVEF) on mortality were obtained by Kaplan-Meier and Cox multivariate analysis.

**RESULTS:** From all ischemic pts, 660 were found to have severe ischemia, but only 229 (34.6%) had no previous known CAD. Mortality rate was 18.3% in a mean follow-up time of 4.5 years (SD 1.8), which was obtained in 218 (95%) patients. Of these, 159 (72.9%) underwent percutaneous (n= 89, 55.9%) or surgical (n=76, 47.8%) revascularization, while 59 (27%) were managed conservatively. The overall mortality curves stratified by treatment group were not different (log-rank test p-value = 0.47). Revascularization did not changed mortality prognosis (HR 0.81; 95% CI 0.42–1.58).

**CONCLUSION:** Revascularization was not associated with lower mortality in patients with severe ischemia compared to patients managed conservatively. Based on this limited, registry based analysis, clinical management may be a safe alternative to revascularization for this high risk population, making the ongoing prospective randomized ISCHEMIA Trial extremely important to guide future recommendations.

**Keywords:** ischemia, revascularization, mortality.

### Condensed Abstract

Cardiovascular disease is a major cause of morbidity and a leading cause of death in adult men and women in most developed countries. The best initial therapy for patients with coronary artery disease and severe ischemia by SPECT-MPI is controversial. We evaluated the treatment trends, overall mortality and the long term prognostic value of revascularization in patients referred for SPECT-MPI. We reviewed retrospectively 229 (34.6%) with no previous known CAD. Data for 218 pts were obtained. Based on this limited analysis, clinical management may be a safe alternative to revascularization for this high risk population.

### Abbreviations

BMI= body mass index

CABG= coronary artery bypass grafting

CAD=coronary artery disease



CI= confidence interval

CVD= cardiovascular disease

EF=ejection fraction

HR= hazard ratio

IHD= ischemic heart disease

ISCHEMIA= International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches

LVEF= left ventricle ejection fraction

OMT= optimal medical therapy

PCI= percutaneous coronary intervention

SDS= summed different score

SIHD= stable ischemic heart disease

SPECT-MPI= single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging

SSS= summed stress score

## INTRODUCTION

Cardiovascular disease (CVD) is a major cause of morbidity worldwide and a leading cause of death in adult men and women in most developed countries (1). It is estimated that 1 in 3 adults in the United States (about 81 million) have some form of cardiovascular disease, including > 17 million with coronary artery disease (CAD) and nearly 10 million with angina pectoris. On the other hand, in 2013, nearly 70% of all CVD mortality occurs in developing nations (2-4). Ischemic heart disease (IHD) is the single largest cause of death worldwide, 12.7% on average of total global mortality. There is more than 20-fold variation in IHD mortality rates between countries. Highest IHD mortality rates are in Eastern Europe and Central Asian countries; lowest rates in high income countries. For the working-age population, IHD mortality rates are markedly higher in low-and-middle income countries than in high income countries (5), and an example of a middle income country is Brazil, where the current study was performed.

In approximately 50% of patients, angina pectoris is the initial manifestation of IHD (4). An initial approach with intensive medical therapy, reduction of risk factors, and lifestyle intervention (known as optimal medical therapy-OMT) is



advocated in stable patients (6). Nevertheless, physicians routinely use an invasive approach and revascularization as the initial form of treatment for obstructive CAD, often based solely on anatomic findings and independent of ischemia quantitation.

Currently, the benefit of revascularization as the initial strategy to treat stable patients with CAD is at least controversial. Prior randomized studies of OMT versus intervention have failed to show benefits of a more aggressive strategy (7,8), leaving reasonable doubt whether performing routine cardiac catheterization is necessary for patients with stable ischemic heart disease (SIHD) or whether not performing this procedure exposes patients with SIHD to an unacceptable risk (9).

Healthcare expenditures are increasing. Rational utilization of technology and costly invasive procedures is imperative for cost effective patient care. Defining which patient population indeed benefits from these procedures is crucial. In 2004, more than 1 million coronary stent procedures were performed in the United States and 85% of all percutaneous coronary intervention (PCI) procedures were undertaken electively in patients with stable coronary artery disease (10). Do the benefits to justify these costs really exist?

To address this gap in knowledge, the International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches (ISCHEMIA trial) was designed and enrolled patients in many centers throughout the world including our center. The ISCHEMIA trial prospectively evaluates optimal medical treatment versus revascularization as the first line therapy in patients with high ischemic burden. Inspired by the ISCHEMIA trial, we evaluated the treatment trends, overall mortality and the long term prognostic value of revascularization in patients referred for SPECT-MPI at our center using a large nuclear cardiology registry.

## **METHODS**

We retrospectively reviewed a registry including 16,343 patients referred for SPECT-MPI between January 2005 and December 2008 at Quanta Diagnóstico & Terapia, in Curitiba, Brazil, selecting all patients with severe ischemia and unknown CAD. Overall mortality and revascularization status were obtained by phone interview and review of patients charts between 2012 to 2013. The study was approved by the institutional review board.

## **Imaging acquisition protocol**

All participants were submitted to stress (exercise or pharmacological protocols) and rest studies after intravenous injection of 7-12 mCi<sup>99</sup>Tc-sestamibi, based on patient weight, on separate days. Conventional image protocol acquisition using standard energy windows for <sup>99</sup>Tc in dual-head gamma-cameras with a low energy all-purpose collimator was performed. No attenuation or scatter correction was used. Images started 30-60 minutes after injection in the resting state and 15-30 minutes after injection at peak stress. Electrocardiographic-gated SPECT acquisition was performed.

## **Image interpretation**

Semiquantitative visual interpretation of SPECT-MPI was performed by consensus of two board certificated experienced observers using short-axis, horizontal and vertical long-axis slices, divided into 17 standard segments for each patient(11). Each segment was scored based on the tracer uptake as: 0, normal; 1, mildly reduced; 2, moderately reduced; 3, severely reduced; and 4, absent tracer uptake in rest and stress images. A summed stress score (SSS) was obtained by adding the scores of the 17 segments of the stress images. Studies were classified as severely ischemic when the SSS >13 and the rest was normal, resulting therefore in a summed different score (SDS) of 13 (12). The gated images were processed by quantified gated SPECT software (QGS; Cedars-Sinai, Los Angeles, California) to obtain post-stress left ventricle ejection fraction (LVEF).

## **Clinical Data and Patient follow-up**

Clinical data including age, gender, hypertension, smoking status, diabetes, dyslipidemia, family history of premature CAD, previous known CAD and LVEF were collected prospectively during a clinical interview. All clinical data was recorded on a registry where stress test and SPECT-MPI variables were also included. Follow-up was performed by clinical charts review and phone interview, contacting the patient or family members, querying about mortality and revascularization status.

## **Statistical analysis**

Statistical analyses were performed using Stata Statistical Software, release 11 (StataCorp, College Station, Tx). Comparisons between patient groups were performed using T test, chi-square and ANOVA tests. Cumulative mortality rate curves were calculated using Kaplan-Meier method and compared by log-rank test. The effect of revascularization, classical CAD risk factors (gender, age, hypertension, smoking, family history, diabetes) and LVEF on mortality risk were determined using Cox regression models. A  $p$  value  $< 0.05$  was considered statistically significant. In an attempt to project potential misleading results due to the loss of follow-up patients missing data, we conducted a sensitivity analysis using a multiple imputation for missing data approach.

## **RESULTS**

### **Clinical characteristics and SPECT-MPI results of study population**

From 16,343 patients referred for SPECT-MPI, 660 were found to have  $SSS > 13$ . Of these 229 had no previous known CAD (Fig1). A mean follow-up time of 4.5 years ( $\pm 1.8$ ) was achieved in 218 (95%). The comparison of clinical, stress test and SPECT-MPI variables between patients submitted or not to revascularization is presented on Table 1. Of notice, patients in clinical treatment had higher ischemic burden than patients submitted to revascularization. There was no difference between clinical and SPECT-MPI variables between the 95% of patients compared to 5% lost on follow-up (Table 2).

### **Survival analysis by revascularization status**

Management strategy data from 218 patients was obtained. Overall mortality rate was 18.3% (40/218). Of these, 159 (72.9%) of patients was submitted to revascularization, either percutaneous 89 (55.9%) or bypass surgery 76 (47.8%). The Kaplan-Meier overall mortality curves stratified by clinical vs revascularization treatment are presented in the (Figure 2).



## **Revascularization and coronary artery disease risk factors as predictors of all-cause mortality**

In a multivariate analysis (Table 3), after adjusting for classical CAD risk factors and LVEF, revascularization did not changed overall mortality prognosis (HR 0.81; 95% CI 0.42 –1.58;p=0.55). Interestingly, the only statistical significant prognostic variable on this cohort was female gender, with a higher mortality risk (HR of 2.70; 95% CI 1.3-5.39; p=0.005) .

## **DISCUSSION**

Our study demonstrates that myocardial revascularization was not associated with mortality in selected patients compared to medical therapy in a non-randomized study. The main strength of our study was the evaluation of a high risk population with objective and quantified IHD (severely abnormal exams and high mortality rates) (Figure 3), with a relatively long-term follow-up (4.5 years) in a developing nation with high mortality rates due to IHD(Brazil), where data on treatment trends impacting mortality is limited.

Myocardial ischemia and its quantification is an important predictor of cardiovascular events. Cerci et al (13) assessed the prognostic value and risk classification improvement of SPECT-MPI to predict all-cause mortality in 2225 women and its annual mortality rate was 1,4% with normal and 4% with abnormal perfusion(p<0,01) during a median follow-up of 3,5 years. Hachamovitch et al identified 5183 patients where an abnormal SPECT was a predictor of cardiac death, with a rate of 3% in 1.6 years (14). Ischemia identification is also important because both medical therapy and revascularization have been linked to improved survival in ischemic patients. The Atenolol Silent Ischemia Study (ASIST) showed that atenolol treatment reduced daily life ischemia and was associated with reduced risk for adverse outcomes in asymptomatic and mildly symptomatic patients compared to placebo(15). Later, the Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) Study reported that an initial strategy of revascularization appeared to improve prognosis compared to angina-guided medical therapy after two years of follow-up (16). Hachamovitch et al retrospectively evaluated the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in 10,627 patients with no prior



CAD undergoing stress myocardial perfusion. In this observational study, revascularization reduced the absolute and relative risk of cardiac death more than medical therapy in patients with moderate to large amounts of inducible ischemia by stress SPECT-MPI (17), suggesting that early revascularization improved prognosis, especially in more severe patients(12,14,17-19). On the other hand, O'Keefe et al found that patients with only mild to moderate ischemia (non-high risk) had better outcomes undergoing medical therapy, compared to an invasive strategy (20).

Finally, the prospective COURAGE study found that an initial strategy of revascularization (percutaneous or surgical) associated with aggressive optimal medical treatment (OMT) has no survival benefit over aggressive OMT alone (8). The majority of patients submitted to nuclear imaging had multiple reversible defects on both groups. Our data is in accordance with the COURAGE data, since we found no benefit of revascularization on overall mortality, even in the presence of high ischemic burden.

We used a SSS > 13 as a threshold for severely abnormal study. The evaluation of the incremental prognostic value by SPECT done by Hachamovitch et al, considered SSS > 8 as severely abnormal exam and suggested that more hard events (cardiac death and myocardial infarction) would have been missed using a higher SSS threshold (12). Even selecting a higher risk population, with a higher mortality rate (18.3%), we found no difference between groups, even though patients submitted to revascularization had mean Summed Stress Score (SSS) slightly lower than patients not revascularized ( $18.2 \pm 4.7$  vs  $20.4 \pm 10.5$ , respectively).

Another interesting finding was that female gender was the only predictor of overall mortality in our cohort. Cardiovascular disease is the number one cause of death in women in the United States, and more women die from cardiovascular disease than men every year (21). Women who have an acute myocardial infarction have a higher mortality than their male counterparts, and women who have symptoms of angina or an abnormal stress test are less likely to be referred for further diagnostic testing (22). Shaw et al (23) followed a cohort of 872 patients, 47% women, to assess whether there were sex-related differences in the use of coronary procedures among all patients hospitalized due to CAD. After a  $24 \pm 7$  months of follow-up, a combined end point of cardiac death and nonfatal myocardial infarction was higher in women (6.9% vs 2.5% for men;  $p=0.002$ ). Also, coronary revascularization was more commonly done in men (5.0% vs 2.0% in women;  $p=$

0.03). Based on this finding, we tested the possibility of interaction between gender and revascularization in our cohort, but it was negative.

The most important limitation on the current study is its retrospective design with its inherent flaws. On the other hand, a retrospective analysis generates a lot of inquiries, like the one issued on this paper of “real life” patients that sometimes are not included in randomized trials. What is the real role of revascularization in patients with stable coronary disease? Is there mortality benefit with an invasive treatment? Other limitation is that we are not evaluating cardiac death, but overall mortality instead, so the real effect of both treatment arms in cardiovascular death cannot be precisely measured. A final consideration is that we were unable to obtain follow-up of all patients (5% loss of follow-up), but since clinical characteristics and SPECT results were very similar, the follow-up data of the remaining 5% of the patients would probably not change the results.

## **CONCLUSION**

Revascularization was not predictive of lower mortality rates in these severely ischemic patients. Based on this limited retrospective analysis, clinical management may be a safe alternative to revascularization for this high risk population, making the ongoing prospective ISCHEMIA Trial essential to guide future first line treatment recommendations.

TABLE 1 - DEMOGRAPHIC, SYMPTOMS AND SPECT MPI VARIABLES BY PATIENTS SUBMITTED OR NOT TO REVASCULARIZATION.

Variables	No revasc (n = 59 )	Revasc (n=159)	p-value
Age; yo; mean (SD)	65.1 (11.5)	66.1 (10.6)	0.54
Male Gender; n (%)	33 (55.9)	98 (61.6)	0.44
Hypertension; n (%)	44 (74.6)	122 (76.7)	0.74
Diabetes;n (%)	20 (33.9)	66 (41.5)	0.31
Dyslipidemia; n (%)	34 (57.6)	90 (56.6)	0.89
Smoking; n (%)	9 (15.2)	19 (11.9)	0.52
Family Hx of CAD; n (%)	7 (11.9)	30 (18.9)	0.22
Sedentary; n (%)	42 (71.2)	107 (67.3)	0.58
BMI; mean (SD)	27.8 (4.8)	28.8 (5.6)	0.20
Symptoms before MPI; n (%)			0.35
Typical Angina	16 (27.1)	29 (18.2)	
Atypical Angina	17 (28.8)	49 (30.8)	
Other symptoms and indications	26 (44.1)	81 (50.9)	
Stress test for MPI result; n (%)			0.50
Normal	16 (27.1)	52 (32.7)	
Abnormal	42 (71.2)	101 (63.5)	
Inconclusive	1 (1.7)	6 (3.8)	
Pharmacologic Stress Test for MPI; n (%)	16 (27.1)	52 (33.7)	0.43
Time of exercise if Treadmill Stress Test for MPI; min ; mean (SD)	7.1 (2.3)	7.4 (2.2)	0.42
EF; %; mean (SD)	50.8 (12.3)	50.9 (12.3)	0.98
EF < 50%, n (%)	25 (42.4)	63 (39.6)	0.71
SSS; mean (SD)	20.4 (10.5)	18.2 (4.5)	0.03
Invasive angiography after MPI, n (%)	30 (51.7)	159 (100)	< 0.001
Revascularization, n (%)	n/a	159 (100)	
Percutaneous intervention, n (%)	n/a	89 (56.0)	
CABG, n (%)	n/a	76 (47.8)	
Overall mortality, n (%)	14 (23.7)	26 (16.3)	0.21

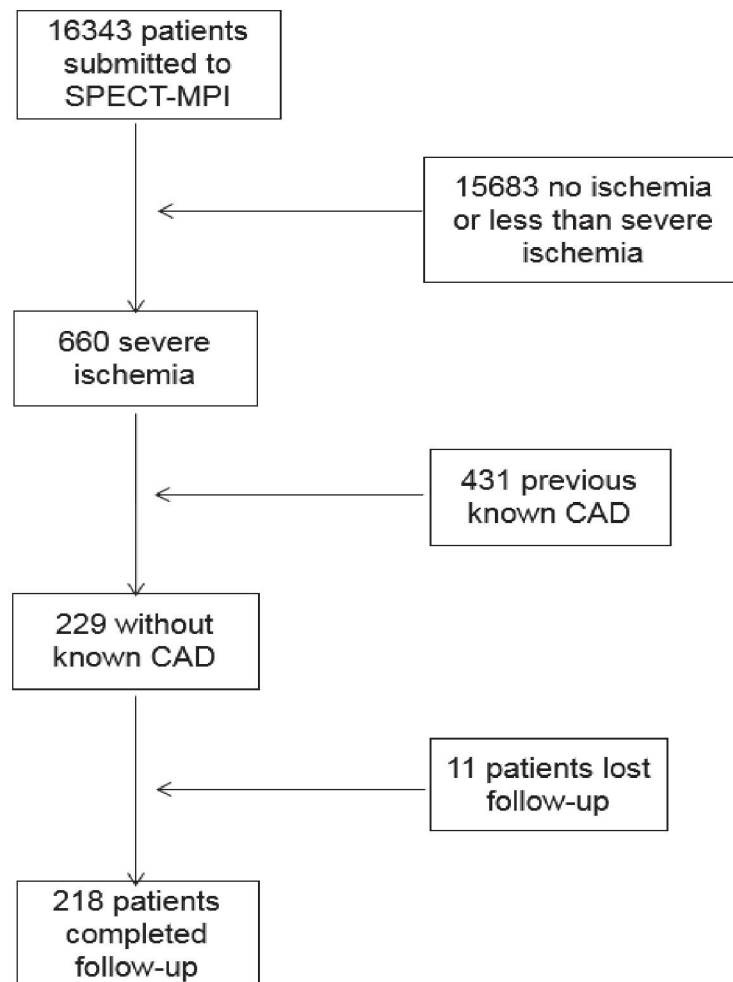
SOURCE: The author (2012-2013). BMI=body mass index; SPECT-MPI= single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging; EF=ejection fraction; SSS=summed stress score; CABG=coronary artery bypass grafting; CAD=coronary artery disease; MPI=myocardial perfusion imaging.

TABLE 3 -MULTIVARIATE ANALYSIS OF ALL-CAUSE MORTALITY

Variable	Hazard Ratio	95%CI	P value
Age	0.99	0.97-1.03	0.79
Diabetes	0.94	0.49-1.82	0.87
<b>Female Gender</b>	<b>2.70</b>	<b>1.35 -5.39</b>	<b>0.005</b>
Revascularization	0.81	0.42-1.58	0.55
LVEF <50%	0.82	0.41-1.63	0.57

SOURCE: The author (2012-2013). LVEF=left ventricle ejection fraction; CI=confidence interval.

FIGURE 1- PATIENT FLOW CHART.



SOURCE: The author (2012-2013).

SPECT-MPI= single photon emission computed tomography, CAD= coronary artery disease.



FIGURA 2 – SURVIVAL ANALYSIS OF PATIENTS SUBMITTED OR NOT TO REVASCULARIZATION.

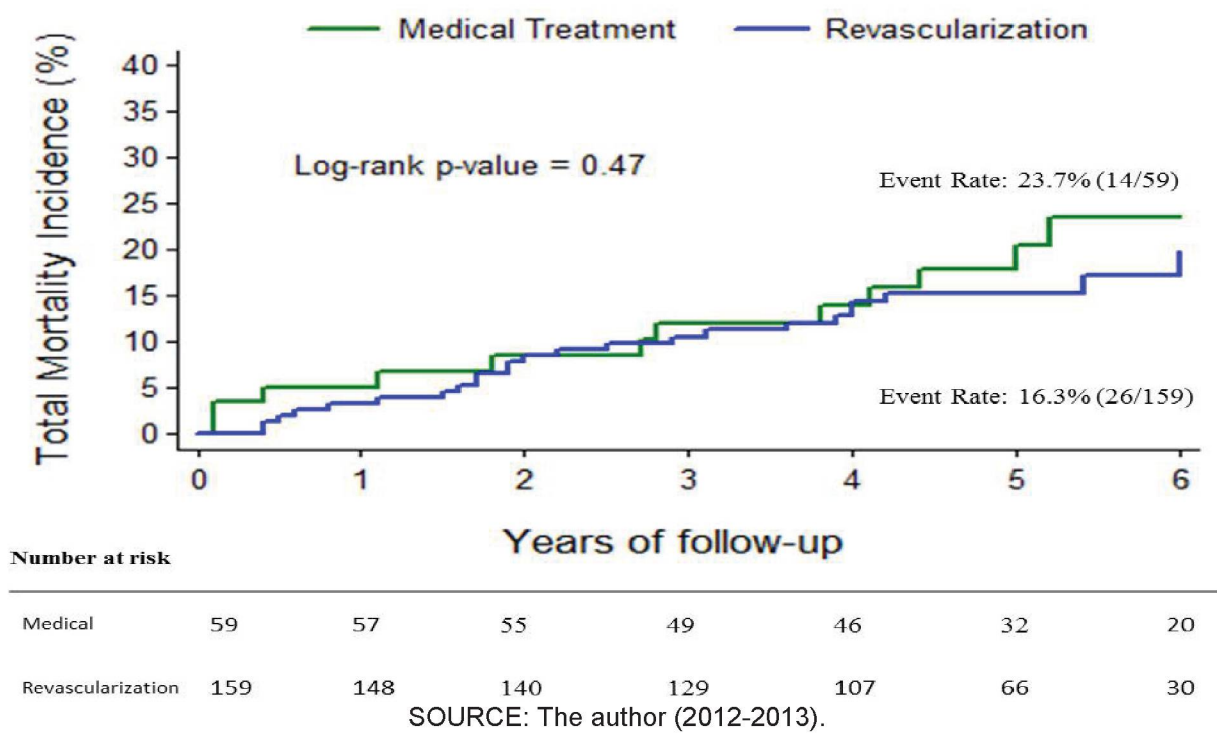
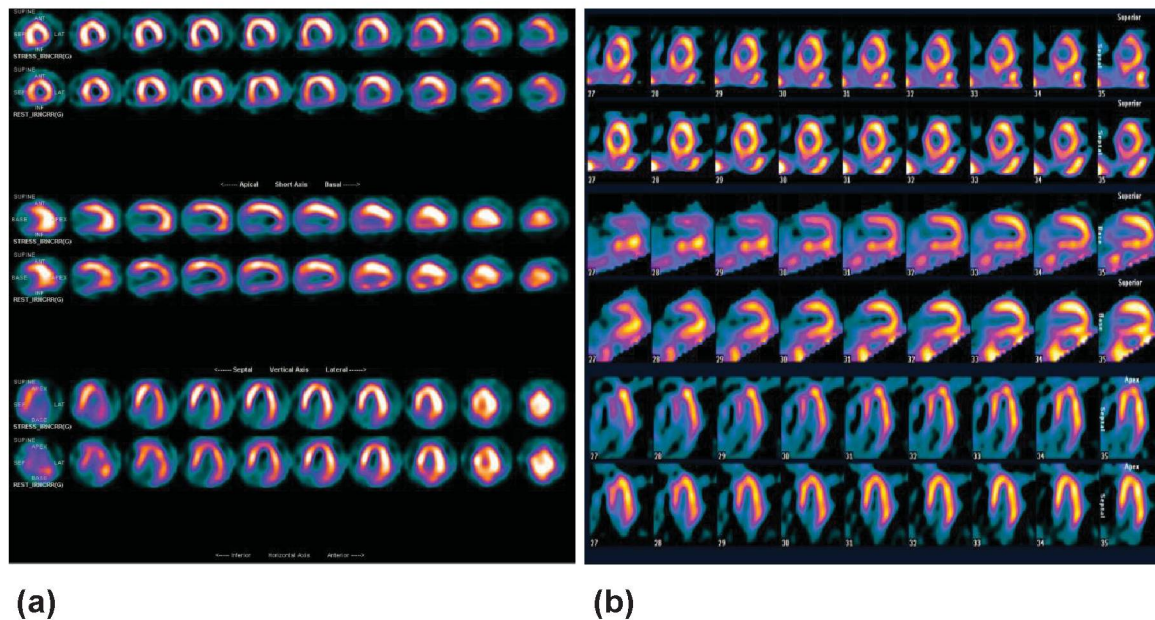


FIGURE 3 - EXAMPLES OF SPECT-MPI.



SOURCE: The author (2012-2013). Examples of single-photon emission computed tomography myocardial perfusion images (SPECT-MPI) of patients with multiple risk factors. **(a)** Male, 70 yo, asymptomatic, abnormal stress test; scintigraphy with moderate inferior and apical partially reversible defects; triple vessel disease on angiography; submitted to hybrid intervention with CABG and PCI; died after 3 y of follow-up. **(b)** Female, 74 yo, with dispnea and no chest pain; moderate infero-lateral and antero-lateral ischemic defects on scintigraphy; angiography with occluded mid right coronary artery, 70% stenosis on proximal left anterior descending artery and 80% stenosis on mid-circumflex. She opted for medical therapy and died during the follow-up.

## APPENDICES

TABLE 2 - DEMOGRAPHIC, SYMPTOMS AND SPECT MPI VARIABLES BY PATIENTS WITH AND WITHOUT FOLLOW-UP.

Variables	lost FU (n = 11 )	With FU (n = 218)	p value
Age; yo; mean (SD)	72.3 (10.6)	65.9 (10.8)	0.06
Male Gender; n (%)	8 (72.7)	131 (60.1)	0.40
Hypertension; n (%)	9 (81.8)	166 (76.1)	0.67
Diabetes;n (%)	3 (27.3)	86 (39.4)	0.42
Dyslipidemia; n (%)	5 (45.4)	124 (56.9)	0.46
Smoking; n (%)	0 (0)	28 (12.8)	0.21
Family Hx of CAD; n (%)	0 (0)	37 (16.2)	0.14
Sedentary; n (%)	6 (54.5)	149 (68.3)	0.34
BMI; mean (SD)	26.6 (3.8)	28.5 (5.4)	0.23
Symptoms before MPI; n (%)			0.45
Typical Angina	4 (36.4)	45 (20.6)	
Atypical Angina	3 (27.3)	66 (30.3)	
Other symptoms and indications	4 (36.4)	107 (49.1)	
Stress test for MPI result; n (%)			0.80
Normal	4 (36.4)	68 (31.2)	
Abnormal	7 (63.6)	143 (65.6)	
Inconclusive	0 (0)	7 (3.2)	
Pharmacologic Stress Test for MPI; n (%)	3 (27.3)	68 (31.2)	0.78
Time of exercise if Treadmill Stress Test for MPI; min ; mean (SD)	6.8 (2.6)	7.4 (2.3)	0.48
EF; %; mean (SD)	50.8 (13.0)	50.9 (12.3)	0.98
SSS; mean (SD)	17 (2.9)	18.7 (6.7)	0.39

SOURCE: The author (2012-2013).

BMI= body mass index; CAD=coronary artery disease; EF= ejection fraction

MPI=myocardial perfusion imaging; SSS= summed stress score;

SPECT-MPI=single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging.

## REFERENCES

1. Roth GA, Huffman MD, Moran AE et al. Global and regional patterns in cardiovascular mortality from 1990 to 2013. *Circulation* 2015;132:1667-78.
2. Perk J, De Backer G, Gohlke H et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *European heart journal* 2012;33:1635-701.
3. Mensah GA, Brown DW. An overview of cardiovascular disease burden in the United States. *Health affairs* 2007;26:38-48.
4. Writing Group M, Lloyd-Jones D, Adams RJ et al. Heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2010;121:e46-e215.
5. Finegold JA, Asaria P, Francis DP. Mortality from ischaemic heart disease by country, region, and age: statistics from World Health Organisation and United Nations. *International journal of cardiology* 2013;168:934-45.
6. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2012;126:e354-471.
7. Group BDS, Frye RL, August P et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *The New England journal of medicine* 2009;360:2503-15.
8. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *The New England journal of medicine* 2007;356:1503-16.
9. Maron DJ, Stone GW, Berman DS et al. Is cardiac catheterization necessary before initial management of patients with stable ischemic heart disease? Results from a Web-based survey of cardiologists. *American heart journal* 2011;162:1034-1043 e13.
10. Feldman DN, Gade CL, Slotwiner AJ et al. Comparison of outcomes of percutaneous coronary interventions in patients of three age groups (<60, 60 to 80, and >80 years) (from the New York State Angioplasty Registry). *The American journal of cardiology* 2006;98:1334-9.
11. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation* 2002;105:539-42.
12. Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H et al. Exercise myocardial perfusion SPECT in patients without known coronary artery disease: incremental prognostic value and use in risk stratification. *Circulation* 1996;93:905-14.



13. Cerci MS, Cerci JJ, Cerci RJ et al. Myocardial perfusion imaging is a strong predictor of death in women. *JACC Cardiovascular imaging* 2011;4:880-8.
14. Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ et al. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death: differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:535-43.
15. Pepine CJ, Cohn PF, Deedwania PC et al. Effects of treatment on outcome in mildly symptomatic patients with ischemia during daily life. The Atenolol Silent Ischemia Study (ASIST). *Circulation* 1994;90:762-8.
16. Davies RF, Goldberg AD, Forman S et al. Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study two-year follow-up: outcomes of patients randomized to initial strategies of medical therapy versus revascularization. *Circulation* 1997;95:2037-43.
17. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation* 2003;107:2900-7.
18. Hachamovitch R, Rozanski A, Hayes SW et al. Predicting therapeutic benefit from myocardial revascularization procedures: are measurements of both resting left ventricular ejection fraction and stress-induced myocardial ischemia necessary? *Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology* 2006;13:768-78.
19. Hachamovitch R, Nutter B, Hlatky MA et al. Patient management after noninvasive cardiac imaging results from SPARC (Study of myocardial perfusion and coronary anatomy imaging roles in coronary artery disease). *Journal of the American College of Cardiology* 2012;59:462-74.
20. O'Keefe JH, Jr., Bateman TM, Ligon RW et al. Outcome of medical versus invasive treatment strategies for non-high-risk ischemic heart disease. *Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology* 1998;5:28-33.
21. Daly C, Clemens F, Lopez Sendon JL et al. Gender differences in the management and clinical outcome of stable angina. *Circulation* 2006;113:490-8.
22. Kohli P, Gulati M. Exercise stress testing in women: going back to the basics. *Circulation* 2010;122:2570-80.
23. Shaw LJ, Miller DD, Romeis JC, Kargl D, Younis LT, Chaitman BR. Gender differences in the noninvasive evaluation and management of patients with suspected coronary artery disease. *Annals of internal medicine* 1994;120:559-66.

#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Mesmo selecionando uma população de maior risco, com maior taxa de mortalidade, não foi encontrada, nesse estudo, diferença entre os grupos, embora os pacientes submetidos à revascularização apresentassem escore médio de estresse (SSS) ligeiramente menor que os pacientes não revascularizados.

O único fator preditivo de mortalidade nessa coorte foi o sexo feminino. Apesar do número de mulheres na maioria dos estudos ser menor que o número de homens, observa-se que as mulheres têm mais sintomas atípicos de DAC, são menos encaminhadas para investigação mesmo quando apresentam um exame prévio cardíaco não invasivo anormal e tem mortalidade maior na vigência de IAM. Dessa forma, a análise dessas diferenças fez com que se estabelecesse uma diretriz específica para se conduzir a mulher com suspeita de coronariopatia (MIERES et al., 2014).

A limitação mais importante no presente estudo é o seu desenho retrospectivo com suas falhas inerentes.

## 5 CONCLUSÃO

A revascularização do miocárdio não foi preditiva de menores taxas de mortalidade nesses pacientes gravemente isquêmicos. Com base nessa análise retrospectiva limitada, o manejo clínico pode ser uma alternativa segura à revascularização para essa população de alto risco.

## REFERÊNCIAS

BRASIL, Cardiologia SBd. CARDIÔMETRO. **Sociedade Brasileira de Cardiologia**, 2018. Disponível em: <[www.cardiometro.com.br](http://www.cardiometro.com.br)>. Acesso em: 18\03\2012.

BODEN, W. E.; O'ROURKE, R.A.; TEO, K. K. et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. **The New England journal of medicine**, v. 356, p. 1503-16, 2007.

CERQUEIRA, M. D.; WEISSMAN, N. J.; DILSIZIAN, V. et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. **Circulation**, v.105, p. 539-42, 2002.

CERCI, M. S.; CERCI, J. J.; CERCI, R. J. et al. Myocardial perfusion imaging is a strong predictor of death in women. **JACC Cardiovascular Imaging**, v.4, p. 880-888, 2011.

CESAR, L. A.; FERREIRA, J. F.; ARMAGANIJAN, D. et al. Guideline for stable coronary artery disease. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 103, p. 1-56, 2014.

CRITCHLEY, J.; CAPEWELL, S. Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, CD003041, 2004.

FALUDI, A. A.; IZAR, M. C. O, SARAIVA, J. F. K. et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 109, p. 1-76, 2017.



FERES, F.; COSTA, R. A.; SIQUEIRA, D. et al. Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia e da Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista Sobre Intervenção Coronária Percutânea. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 109, p. 1-81, 2017.

GO, A. S.; MOZAFFARIAN, D.; ROGER, V. L. et al. Heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. **Circulation**, v. 127, p. e6-e245, 2013.

GROUP, B. D. S.; FRYE, R. L.; AUGUST, P. et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. **The New England Journal of Medicine**, v. 360, p. 2503-15, 2009.

GROUP, I. T. R.; MARON, D. J.; HOCHMAN, J. S. et al. International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches (ISCHEMIA) trial: Rationale and design. **American heart journal**, v. 201, p. 124-135, 2018.

HACHAMOVITCH, R.; BERMAN, D. S.; SHAW, L. J. et al. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death: differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction. **Circulation**, v. 97, p. 535-43, 1998.

HACHAMOVITCH, R.; HAYES, S. W.; FRIEDMAN, J. D.; COHEN, I.; BERMAN, D. S. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. **Circulation**, v. 107, p. 2900-7, 2003.

HACHAMOVITCH, R.; ROZANSKI, A.; HAYES, S. W. et al. Predicting therapeutic benefit from myocardial revascularization procedures: are measurements of both resting left ventricular ejection fraction and stress-induced myocardial ischemia necessary? *Journal of nuclear cardiology: official publication of the American Society of Nuclear Cardiology*, v. 13, p. 768-78, 2006.

HACHAMOVITCH, R.; KANG, X.; AMANULLAH, A. M. et al. Prognostic implications of myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in the elderly. **Circulation**, v.120, p. 2197-206, 2009.

MADDOX, T.M.; STANISLAWSKI, M.A.; GRUNWALD, G.K.; BRADLEY, S.M. et al. Nonobstructive coronary artery disease and risk of myocardial infarction. **Jama**, v. 312(17):1754-63, 2014.

MANN, D. LEA. Fluxo Sanguíneo Coronariano e Isquemia Miocárdica. In: Mann DLea, editor **Braunwald-tratado de Doenças Cardiovasculares**. 10. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2018:2183.

MANSUR, A. DE. P.; FAVARATO, D. Mortality due to cardiovascular diseases in Brazil and in the metropolitan region of Sao Paulo: a 2011 update. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 99, p. 755-61, 2012.

MARON, D. J.; STONE, G. W.; BERMAN, D. S. et al. Is cardiac catheterization necessary before initial management of patients with stable ischemic heart disease? Results from a Web-based survey of cardiologists. **American Heart Journal**, v.162, p. 1034-1043 e13, 2011.

MARWICK, T. H.; SHAW, L. J.; LAUER, M. S. et al. The noninvasive prediction of cardiac mortality in men and women with known or suspected coronary artery disease. Economics of Noninvasive Diagnosis (END) Study Group. **The American Journal of Medicine**, v. 106, p. 172-8, 1999.

MENDIS, S. GLOBAL STATUS REPORT on noncommunicable diseases. Switzerland: **Who**, 280, 2014.

MEYERS, D. G.; NEUBERGER, J. S.; H. E. J. Cardiovascular effect of bans on smoking in public places: a systematic review and meta-analysis. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 54, p. 1249-55. 2009.

MIERES, J. H.; GULATI, M.; BAIREY, M. N. et al. Role of noninvasive testing in the clinical evaluation of women with suspected ischemic heart disease: a consensus statement from the American Heart Association. **Circulation** v. 130, p. 350-379, 2014.

MURRAY, C. J. L. Mortality GBD, Causes of Death C. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. **Lancet** , v. 385, p. 117-171, 2015.

MORAN, A. E.; FOROUZANFAR, M. H, ROTH, G.A. et al. Temporal trends in ischemic heart disease mortality in 21 world regions, 1980 to 2010: the Global Burden of Disease 2010 study. **Circulation**, v. 129, p. 1483-92, 2014.

NASCIMENTO, B. R.; BRANT, L. C. C.; OLIVEIRA, G. M. M. et al. Cardiovascular Disease Epidemiology in Portuguese-Speaking Countries: data from the Global Burden of Disease, 1990 to 2016. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.110, p. 500-511, 2018.

PERK, J.; DE.; BACKER, G.; GOHLKE, H. et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). **European Heart Journal**, v. 33, p. 1635-701, 2012.

RIDKER, P. M. From C-Reactive Protein to Interleukin-6 to Interleukin-1: Moving Upstream To Identify Novel Targets for Atheroprotection. **Circulation Research**, v. 118, p. 145-56, 2016.

ROSS, R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. **The New England journal of Medicine**, v. 340, p. 115-26, 1999.

SHAW, L. J.; MILLER, D. D.; ROMEIS, J. C.; KARGL, D.; YOUNIS, L. T.; CHAITMAN, B. R. Gender differences in the noninvasive evaluation and

management of patients with suspected coronary artery disease. **Annals of Internal Medicine**, v.120, P. 559-566, 1994.

SHAW, L. J.; BERMAN, D. S.; MARON, D. J. et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. **Circulation**, v. 117, p. 1283-1291, 2008.

SHAW, L. J.; WEINTRAUB, W. S.; MARON, D. J et al. Baseline stress myocardial perfusion imaging results and outcomes in patients with stable ischemic heart disease randomized to optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention. **American Heart Journal**, v. 164, p. 243-50, 2012.

SIQUEIRA, A. S. E.; SIQUEIRA-FILHO, A. G.; LAND, M. G. P. Analysis of the Economic Impact of Cardiovascular Diseases in the Last Five Years in Brazil. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 109, p. 39-46, 2017.

TASK, F. M.; MONTALESCOT, G.; SECHTEM. U. et al. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. **European Heart Journal**, v. 34, p. 2949-3003, 2013.

THYGESEN, K.; ALPERT, J. S.; JAFFE, A. S. et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). **Journal of the American College of Cardiology**, v. 72, p. 2231-2264, 2018.

THOMOPOULOS, C.; PARATI, G.; ZANCHETTI, A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs - overview and meta-analyses. **Journal of Hypertension**, v. 33, p. 1321-41, 2015.



TRIALISTS, C.; MIHAYLOVA, B.; EMBERSON, J. et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. **Lancet**, v. 380, p. 581-90, 2012.

## APÊNDICE I – SUBMISSÃO PARA PUBLICAÇÃO DOS RESULTADOS DO ESTUDO EM REVISTA CIENTÍFICA

Manuscript #	JIMG091118-1241
Current Revision #	0
Submission Date	2018-09-11 17:24:10
Current Stage	Manuscript Under Review
Title	Current treatment trends and long term prognostic value of revascularization in patients with severe ischemia by SPECT-myocardial perfusion imaging
Running Title	Current treatment trends of revascularization severe ischemia SPECT-MPI
Manuscript Type	New Research Papers
Special Issues	N/A
Topic	Nuclear Cardiology/PET
Manuscript Comment	<p>Dear Editor-in-Chief:</p> <p>Attached for your consideration is an original research article, entitled Current treatment trends and long term prognostic value of revascularization in patients with severe ischemia by SPECT-myocardial perfusion imaging. Patients with severe ischemia by imaging but with no symptoms on coronary heart disease are a challenge for the physicians.</p> <p>The paper, despite the limitations, demonstrated that mortality in severely ischemic patients depends of revascularization. Clinical management seems to be an alternative to revascularization.</p> <p>Thank you for your consideration</p> <p>Sincerely</p>
Corresponding Author	Fabio Farias (Quanta Diagnostico & Terapia)
Contributing Authors	Rodrigo Cerci , Carlos Cunha , Juliano Cerci , Pedro Henrique Prado , Sandra Zier , Cláudio Pereira da Cunha , João Vítola
Abstract	<p><b>OBJECTIVES:</b> The best initial therapy for patients (pts) with coronary artery disease (CAD) and severe ischemia by SPECT-MPI is controversial. Inspired by the ongoing ISCHEMIA Trial, designed to prospectively evaluate optimal medical treatment versus revascularization as the first line therapy in pts with high ischemic burden, we evaluated the current treatment trends, overall mortality and the long term prognostic value of revascularization in patients referred for SPECT-MPI.</p> <p><b>METHODS:</b> We retrospectively evaluated a registry of 16343 pts referred for SPECT-MPI between Jan-2005 and Dec-2008, in a referral center for nuclear cardiology in Brazil, selecting pts with severe ischemia and unknown CAD. Overall mortality and revascularization status were obtained by phone and chart review. Survival analysis and the prognostic value of revascularization, classical CAD risk factors and left ventricular ejection fraction (LVEF) on mortality were obtained by Kaplan-Meier and Cox multivariate analysis.</p> <p><b>RESULTS:</b> From all ischemic pts, 660 were found to have severe ischemia, but only 229 (34.6%) had no previous known CAD. Mortality rate was 18.3% (40/218) in a mean follow-up time of 4.5 years (SD 1.8), which was obtained in 218 (95%) patients. Management strategy data for these 218 pts was obtained. Of these, 159 (72.9%) underwent percutaneous (n= 89, 55.9%) or surgical (n=76, 47.6%) revascularization, while 59 (27%) were managed conservatively. The overall mortality curves stratified by treatment group were not different (log-rank test p-value = 0.47). Revascularization did not changed mortality prognosis (HR 0.81; 95% CI 0.42-1.58).</p> <p><b>CONCLUSION:</b> Mortality in severely ischemic patients is independent of revascularization. Revascularization was the main treatment option, but did not decrease mortality compared to patients managed conservatively. Based on this limited, registry based analysis, clinical management may be a safe alternative to revascularization for this high risk population, making the ongoing prospective randomized ISCHEMIA Trial extremely important to guide future recommendations.</p>
Key Words	ischemia, revascularization, mortality
Relationship with Industry	No, there is no relationship with industry that I should disclose, having read the above statement.
Clinical Trial	No
Preprint Server	No
Copyright Release Date	Not Received